

## 主 論 文 要 旨

報 告 番 号	甲 ㊦ 第	号	氏 名	石 田 隆
---------	-------	---	-----	-------

## 主 論 文 題 名

Cetuximab promotes SN38 sensitivity via suppression of heat shock protein 27 in colorectal cancer cells with wild-type RAS

(RAS野生型大腸癌細胞株において、Cetuximabはheat shock protein 27を抑制することで、SN38の感受性を増強する)

## ( 内 容 の 要 旨 )

抗Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) 抗体薬であるCetuximabは、RAS遺伝子野生型の切除不能・進行再発大腸癌に対して、5-FUやCPT-11などの殺細胞性抗癌剤との併用による上乗せ効果、相乗効果が大規模臨床試験により示されている。Cetuximabは、単剤での抗腫瘍効果の他に、抗癌剤の耐性を緩和、もしくは感受性を増強する機構を有する可能性が指摘されているが、その機序については未だ明らかにされていない。今回、ヒト大腸癌細胞株を用い、CetuximabとSN38 (CPT-11の活性代謝物) の相乗効果について検証し、Cetuximabが有する抗癌剤耐性緩和機構の機序を明らかにすることを目的とした。

Heat Shock Protein (HSP) は、種々のストレスに対応して産生され、細胞を保護する機能を有するタンパク質の一群である。大腸癌においては、これまでにHSP27 (分子量27kDa) の発現量と、各種抗癌剤の感受性には強い逆相関があることが示され、HSP27は大腸癌における抗癌剤多剤耐性因子として着目されている。また、EGFRシグナル伝達経路の一つであるJAK/STAT経路は、近年、抗癌剤耐性との関連が示唆されており、シグナル伝達因子であるSTAT3は、乳腺細胞株ではHSP27の発現を制御することが報告されている。以上より、Cetuximabの抗癌剤耐性緩和機構の機序として、CetuximabがJAK/STAT経路を介してHSP27発現を抑制することで、抗癌剤耐性を緩和もしくは感受性を増強する可能性を想定し仮説とした。

ヒト大腸癌細胞株は、Cetuximabの効果予測因子であるRAS遺伝子とBRAF遺伝子がいずれも野生型のCaco2と、いずれかに変異を有するWiDR、SW480、SW620の計4株を対象とした。HSP27発現量は各細胞株で異なっており、SN38の感受性と逆相関する傾向が見られた。また、各細胞株に10  $\mu$ g/mlのCetuximabを24時間暴露することにより、HSP27とSTAT3の発現が抑制されることが確認された。さらに、同様の条件下でJAK2阻害剤であるAG490を様々な濃度 (40-160  $\mu$ M) で暴露すると、容量依存性にHSP27とSTAT3の発現が抑制されることが確認された。CetuximabとSN38の相乗効果は、RAS遺伝子とBRAF遺伝子がいずれも野生型のCaco2においてのみ確認され、変異型の3細胞株では認められなかった。

以上より、RAS野生型大腸癌細胞株において、CetuximabはJAK/STAT経路を介してHSP 27を抑制することで、SN38の感受性を増強する可能性が示唆された。